

# SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE NEDOSTATKA VITAMINA D U ODRASLIH\*

## GUIDELINES FOR THE PREVENTION, DETECTION AND THERAPY OF VITAMIN D DEFICIENCY IN ADULTS\*

DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ZLATKO GILJEVIĆ, VESNA KUŠEC,  
NADICA LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ, MARIJA BOŠNJAK PAŠIĆ, EDUARD VRDOLJAK,  
DINA LJUBAS KELEČIĆ, ŽELJKO REINER, BRANIMIR ANIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ\*\*

**Deskriptori:** Nedostatak vitamina D – etiologija, dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija, prevencija; Vitamin D – u krvi, standardi, terapijska primjena; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravstvo. Geografski položaj Republike Hrvatske, posebice kontinentalnog dijela zemlje, čimbenik je rizika od pojave nedostatka vitamina D u populaciji. Cilj je ovih smjernica pružiti kliničarima jasan i jednostavan alat za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u zdravoj populaciji i u različitim skupina bolesnika. Ove su smjernice nastale suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima u riziku od razvoja nedostatka vitamina D. Utemeljene su na dokazima, prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) koji uz snagu dokaza opisuje i razinu preporuke. Temeljni zaključci ovih smjernica odnose se na preporučenu populacijsku koncentraciju vitamina D u krvi koja iznosi 75 – 125 nmol/L te na definiranje preventivnih i terapijskih doza vitamina D za postizanje njegovih preporučenih koncentracija.

**Descriptors:** Vitamin D deficiency – etiology, diagnosis, complications, drug therapy, prevention and control; Vitamin D – blood, standards, therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** It is estimated that over one billion of people around the globe have low serum values of vitamin D, therefore, we can consider vitamin D deficiency as a pandemic and public health problem. Geographic position of Croatia, especially the continental part of the country, is a risk factor for the development of deficiency of vitamin D in the population. The aim of these guidelines is to provide the clinicians with easy and comprehensive tool for prevention, detection and therapy of vitamin D deficiency in healthy population and various groups of patients. They were made as a result of collaboration of clinicians of different backgrounds who are dealing with patients at risk of vitamin D deficiency. These guidelines are evidence-based, according to GRADE-system (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), which describes the level of evidence and strength of recommendation. The main conclusions address the recommended serum vitamin D values in the population which should be between 75 and 125 nmol/L and defining recommended preventive and therapeutic dosages of vitamin D in order to reach the adequate levels of serum vitamin D.

Liječ Vjesn 2016;138:121–132

\* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara

\*\* Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.), Zavod za endokrinologiju – Referentni centar za metaboličke bolesti kostiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.), Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (akademik Željko Reiner, dr. med.), Zavod za neuroimunologiju središnjega živčanog sustava – Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.), Klinika za onkologiju i

radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), Prehrambeno-biotehnoški fakultet Sveučilišta u Zagrebu (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.)

\*\* Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.), Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.), Hrvatsko neurološko društvo HLZ-a (prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.), Hrvatsko društvo za aterosklerozu HLZ-a (akademik Željko Reiner, dr. med.), Hrvatsko društvo za laboratorijsku medicinu HLZ-a (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), Hrvatsko društvo za osteoporozu (doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.), Hrvatsko onkološko društvo (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; doc. dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Vranešić Bender, Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: [dvrane@kbc-zagreb.hr](mailto:dvrane@kbc-zagreb.hr)

Primljeno 23. svibnja 2016., prihvaćeno 6. lipnja 2016.

Vitamin D smatra se najstarijim prohormonom na Zemlji i nesumnjivo je ta drevna molekula usko vezana uz blagostanje svakog oblika života – od fitoplanktona do ljudske vrste.<sup>1</sup> Iako je fiziološka uloga vitamina D poglavito vezana uz održanje muskuloskeletnog sustava, biološka svojstva ovog relativno jednostavnog spoja sežu puno dalje od održanja homeostaze kalcija i fosfata.<sup>2</sup>

Za razliku od ostalih vitamina koji se u organizam unose poglavito prehranom ili dodacima prehrani, vitamin D se može sintetizirati u organizmu, točnije u koži, iz endogenog kolesterola (7-dehidrokolesterola), a pod utjecajem UVB zračenja. Nakon pretvorbe u previtamin D u koži u jetri se metabolizira u 25-hidroksivitamin D (25-OH D) i potom se u bubrezima (ali i drugim tkivima u tijelu) pretvara u aktivni oblik kalcitriol ili 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D. U ljudi i sisavaca u organizmu se stvara vitamin D<sub>3</sub>, a u biljnim izvorima nalazi se vitamin D<sub>2</sub>.

Vitamin D trebamo za apsorpciju kalcija iz crijeva kako bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti te očuvali čvrstoća i zdravlje kostiju u kasnijoj životnoj dobi. Nedostatak vitamina D uzrokovat će slabljenje skeleta, gubitak čvrstoće kostiju i koštane mase s povećanim rizikom od prijeloma kosti. Ako se javi u djetinjstvu, uzrokuje rahitis, a u odraslih osoba osteomalaciju.<sup>3</sup> Istraživanja pokazuju da se nedostatna koncentracija vitamina D u krvi nalazi u 40 – 50% populacije.<sup>4</sup> Zalihe vitamina D smanjuju se sa starenjem, posebice tijekom zime. Smatra se da je stvaranje vitamina D u koži tijekom zimskih mjeseci na položajima sjeverno od 40. paralele neadekvatno. Visoka učestalost njegova nedostatka javnozdravstveni je problem koji se može korigirati prikladnom nadomjesnom primjenom vitamina D. Interes za vitamin D izrazito raste posljednjih godina, uglavnom zbog niza rastućih pogodnosti za zdravlje ljudi. Mnogi geni koji kodiraju proteine za regulaciju proliferacije, diferencijacije i apoptoze dijelom su modulirani vitaminom D. Mnoga tkiva i stanice u organizmu imaju receptore za vitamin D, a neka mogu i samostalno stvarati aktivni oblik tog vitamina (npr. debelo crijevo, dojka, prostata, jajnici). Sve se više otkriva važnost vitamina D u modulaciji rasta stanica, u funkciji neuromuskularnog i imunskog sustava, u funkciji mozga i riziku od nekih neuroloških bolesti, smanjenju rizika od mnogih kroničnih bolesti, zaštiti od upalnih zbivanja te općenito smanjenju smrtnosti.

Prepoznati su i specifični čimbenici rizika i populacijske skupine kod kojih se može očekivati pojava nedostatka vitamina D. To su: osobe koje se rijetko izlažu suncu, nose zaštitnu odjeću i rabe sredstva za zaštitu od sunca, osobe tamne puti, pretili osobe, osobe koje uzimaju lijekove što utječu na metabolizam vitamina D, hospitalizirani pacijenti, institucionalno smještene osobe, osobe starije dobi, trudnice. Također kod brojnih bolesti mogu se očekivati niske koncentracije vitamina D u krvi, poglavito kod osteoporoze, malapsorpcije različite etiologije, autoimunskih bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, zloćudnih, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti. Nadalje, noviji podaci upućuju na to da je propadanje kognitivnih funkcija u starijih osoba povezano s niskim koncentracijama vitamina D, no za sada nije dokazano da davanje nadomjesne terapije to poboljšava.<sup>5</sup>

U Hrvatskoj ne postoji sustavna strategija obogaćivanja hrane vitaminom D, a geografski položaj, posebice kontinentalnog dijela zemlje, također je čimbenik rizika od pojave nedostatka vitamina D u populaciji. Nadalje, službene europske preporuke za unos vitamina D koje je postavila EFSA (*European Food Safety Agency*) iznose tek 200 IJ za

sve populacijske skupine i u izrazitom su neskladu s recentnim znanstvenim spoznajama te se razmatra povišenje sadašnjih preporuka doza za opću populaciju. Također, u EU-u još ne postoje preporuke za različite populacijske skupine, posebice za trudnice, osobe starije dobi, kronične bolesnike i osobe u riziku od pojave različitih kroničnih bolesti.

U ljudi je glavni izvor vitamina D njegova sinteza u koži pod utjecajem izlaganja sunčevu svjetlu. Najbogatiji prirodni izvor vitamina D<sub>3</sub> u hrani jesu ulja iz jetre bakalara i drugih masnih riba. Nadalje, hrana bogata vitaminom D<sub>3</sub> obuhvaća ribu (tuna, srdele, skuša, bakalar, haringa, losos), plodove mora, gljive *shiitake*, govedu jetru i žumanjak jajeta. Međutim, ukupni unos vitamina D hranom u prosjeku je vrlo malen u populaciji, iznosi svega 20% od ukupnih dnevnih potreba. Stoga su edukacija stanovništva, nadomjesna primjena vitamina D i praćenje koncentracije vitamina D u krvi različitih ugroženih populacijskih skupina posebno važni za zdravlje ljudi.

Ove smjernice nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima u riziku od razvoja nedostatka vitamina D. Poglavito se obrađuje primjena peroralnog oblika vitamina D<sub>3</sub>, a ne primjena aktivnog oblika kalcitriola ili analoga vitamina D. Pri razvoju smjernica konzultirani su znanstveni i stručni izvori, poglavito iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library.

### Ciljevi rada

U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti definiranja smjernica za kliničku primjenu vitamina D u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara) organizirali izradu smjernica koje prikazujemo u ovom tekstu.

Smjernice su izrađene da upozore na specifičnosti prepoznavanja i prevencije nedostatka vitamina D, kao i u terapijskoj primjeni kod različitih bolesti koje se manifestiraju njegovim niskim koncentracijama u krvi.

Radna verzija smjernica predstavljena je 21. 3. 2016. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom ožujka, travnja i svibnja 2016., uz uzimanje u obzir primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom.

### Način rada

Tijekom 2016. godine u organizaciji Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu prevencije, prepoznavanja i liječenja nedostatka vitamina D. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 21. 3. 2016. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu HLZ-a, Hrvatskog društva za laboratorijsku medicinu HLZ-a, te Hrvatskog društva za osteoporozu, Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara, kao i struč-

Tablica 1. Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D

Table 1. Recommended serum levels of 25-OH D for verification of deficiency and adequate levels of vitamin D

25-OH D (nmol/L)*	25-OH D (ng/mL)	Tumačenje/Interpretation
< 30 nmol/L	< 10 ng/mL	Teški nedostatak vitamina D / Extreme deficiency of vitamin D
< 50 nmol/L	< 20 ng/mL	Nedostatak (deficit) vitamina D / Deficiency of vitamin D
< 75 nmol/L	< 30 ng/mL	Manjak (insuficijencija) vitamina D / Insufficiency of vitamin D
≥ 75 nmol/L	≥ 30 ng/mL	Aдекватna razina vitamina D / Adequate level of vitamin D
100 – 125 nmol/L	40 – 50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti / Potentially beneficial effects for malignant diseases
> 250 nmol/L	> 100 ng/mL	Suvišak vitamina D** / Excess**
> 375 nmol/L	> 150 ng/mL	Intoksikacija** / Intoxication**

\* Čimbenik preračunavanja:  $\text{ng/mL} \times 2,495 = \text{nmol/L}$ .

/ Conversion factor:  $\text{ng/mL} \times 2,495 = \text{nmol/L}$ .

\*\* Suvišak i intoksikaciju potrebno je pratiti individualno mjerenjem

koncentracije kalcija, fosfata, PTH i 25-OH D.

/ For excess and intoxication there is a need for individual monitoring of serum calcium, phosphate, PTH and 25-OH D.

njaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (Referentni centar za metaboličke bolesti kostiju i Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava), Kliničkoga bolničkog centra Split, Medicinskog i Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku i Sveučilišta u Splitu. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja odlučeno je da se izrade smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih u Republici Hrvatskoj.

Tijekom ožujka, travnja i svibnja 2016. godine, nakon što je izrađena „radna“ verzija teksta, još jedanput smo se konzultirali sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije,<sup>6</sup> Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,<sup>7</sup> Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio),<sup>8,9</sup> Hrvatskih smjernica za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije<sup>10</sup> te Hrvatskih smjernica za peroperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika.<sup>11</sup>

### Preporučene koncentracije vitamina D u krvi i smjernice za određivanje njegova statusa

Pokazatelj statusa vitamina D u organizmu jest koncentracija 25-OH D. Poluvijek 25-OH D u krvotoku iznosi 2 tjedna. Iako preporučene koncentracije u krvi nisu potpuno usuglašene, smatra se da koncentracija niža od 75 nmol/L (30 ng/L) upućuje na manjak ili insuficijenciju (hipovitaminu D). Koncentracije niže od 50 nmol/L (20 ng/mL) upu-

Tablica 2. Čimbenici rizika od razvoja nedostatka vitamina D u odraslih (prilagođeno prema<sup>21</sup> i<sup>15</sup>)Table 2. Risk factors for vitamin D deficiency in adult population (adapted by<sup>21</sup> i<sup>15</sup>)

– Znakovi, simptomi i/ili planirana terapija rahitisa, osteoporoze ili osteomalacije / Signs, symptoms or planned therapy of rickets, osteoporosis or osteomalacia
– Povišena aktivnost alkalne fosfataze uz normalne vrijednosti krvnih pokazatelja funkcije jetre / High level of alkaline phosphatase with normal values of serum liver parameters
– Hiperparatiroidizam, hipokalcemija ili hiperkalcemija, hipofosfatemija / Hyperparathyroidism, hypo- or hypercalcemia, hypophosphatemia
– Malapsorpcija (npr. cistična fibroza, sindrom kratkog crijeva, upalna bolest crijeva, neliječena celijakija, barijatrijski zahvat, radijacijski enteritis) / Malabsorption (e.g. cystic fibrosis, short bowel syndrome, inflammatory bowel disease, untreated celiac disease, bariatric surgery, radiation enteritis)
– Tamna put ili dugotrajno izbjegavanje/nemogućnost izlaganja sunčevu svjetlu (zbog kulturnih, medicinskih ili profesionalnih razloga) / Dark skin, decreased sun exposure (due to cultural, medical or professional reasons)
– Učestala uporaba zaštitnih sredstava za sunce / Heavy use of sunscreens
– Primjena lijekova koji utječu na sniženje koncentracije 25-OH D u krvi (poglavito glukokortikoidi, antiepileptici i antimikotici) / Use of medications (glucocorticoids, antiepileptic drugs, antifungals)
– Bolesnici s kroničnim bubrežnim bolestima (KK < 65 ml/min) i bolesnici s bubrežnim presatkom / Patients with chronic kidney disease (CC < 65 ml/min) and patients with kidney transplant
– Zatajenje jetrene funkcije / Liver failure
– Trudnoća i dojenje / Pregnancy and lactation
– Starija životna dob (> 50 god.), osobito s anamnestičkim podatkom padova i prijeloma / Older age (> 50 years), especially with history of falls and fractures
– Pretilost (BMI > 30) / Obesity (BMI > 30)
– Granulomatozne bolesti (sarkoidoza, tuberkuloza, histoplazmoza, kokcidioza, berilioza) / Granuloma-forming disorders (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomycosis, berylliosis)
– Neke vrste limfoma / Some lymphomas

ćuju na nedostatak ili deficit vitamina D. Općenito, stručnjaci su suglasni da su koncentracije 25-OH D od 75 do 150 nmol/L poželjne u populaciji, a one niže od 50 nmol/L nedostatne za zdravlje muskuloskeletnog sustava.<sup>12</sup>

Maksimalna intestinalna apsorpcija kalcija postiže se kada je koncentracija vitamina D u krvi iznad 75 nmol/L.<sup>13</sup> Paratiroidni hormon luči se pojačano kod koncentracije 25-OH D niže od 77 nmol/L te je pojačano lučenje također pokazatelj insuficijencije vitamina D.<sup>14</sup> Suviškom vitamina D (hipervitaminom D) smatra se kad je koncentracija 25-OH D viša od 250 nmol/L i uz hiperkalcemiju, a toksični se učinci opažaju pri koncentracijama 25-OH D > 375 nmol/L u krvi.<sup>1</sup>

Preporuke koje se temelje na smjernicama the Endocrine Society,<sup>15</sup> the National Osteoporosis Foundation,<sup>16</sup> the International Osteoporosis Foundation<sup>17</sup> i the American Geriatric Society<sup>18</sup> upućuju na to da je poželjna koncentracija u osoba starije dobi > 75 nmol/L radi smanjenja rizika od padova i prijeloma.

Preporuke vrijednosti koncentracija 25-OH D za dijagnozu nedostatka vitamina D prikazane su u tablici 1.

### Mjerenje 25-OH D

Mjerenje 25-OH D je automatizirano i pristupačno, a komercijalne metode temeljene su na načelu metoda s ligandima (reakcijska smjesa sadržava protutijelo na dio molekule 25-OH D). Metoda zlatnog standarda jest tekućinska kromatografija tandemskom masenom spektrometrijom (engl. *liquid chromatography tandem mass spectrometry* – LCMS).<sup>19,20</sup> Metode mjerenja 25-OH D moraju biti usklađene prema Programu standardizacije vitamina D (engl. *Vitamin D*



Tablica 3. Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D (prilagođeno prema <sup>3</sup> i <sup>15</sup>)Table 3. Guidelines for preventive use of vitamin D (adapted according to <sup>3</sup> and <sup>15</sup>)

Dobna skupina /Age and gender	Preporučeni dnevni unos /Recommended daily intake	Dopuštena gornja granica unosa /Upper tolerable intake	Prilagođene preporuke <i>Endocrine Practice Guidelines Committee</i> za bolesnike s rizikom od nedostatka vitamina D / Adapted Guidelines of <i>Endocrine Practice Guidelines Committee</i> for the patients at risk of vitamin D deficiency	
			Preporučeni dnevni unos /Recommended daily intake	Dopuštena gornja granica unosa /Upper tolerable intake
Muškarci i žene /Male and female > 18 god.	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Muškarci i žene /Male and female > 70 god.	800 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Trudnoća i laktacija /Pregnancy and lactation	600 IJ	4000 IJ	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Pretilost /Obesity	–	–	2 – 3 puta više od preporuka za pojedinu životnu dob / 2–3 × more than specific age recommendation	4000 IJ

Standardization Program – VDSP), a kalibrator sljediv prema referentnom standardu ovog analita SRM 2972 Nacionalnog instituta za standarde i tehnologiju Sveučilišta u Gentu (engl. *National Institute for Standards and Technology* – NIST). Unatoč kriterijima standardizacije metoda s ligandima, ali i metoda LCMS-a, postoji znatna razlika u rezultatima između metoda, proizvođača i laboratorija. Dobra laboratorijska praksa nalaže sudjelovanje u vanjskoj kontroli kvalitete radi provjere postojanosti kvalitete mjernog postupka (DEQAS u Europi, *College of American Pathologists* u SAD-u). Upravo zbog metodoloških manjkavosti preporučuje se provoditi mjerenja u istom laboratoriju.

#### Indikacije za određivanje koncentracije 25-OH D u krvi

Prema Smjernicama *Royal College of Pathologists of Australasia*<sup>21</sup> i Hollicku i suradnicima,<sup>15</sup> preporučuje se mjerenje 25-OH D samo osobama u kojih su prisutni rizični čimbenici za nedostatak vitamina D. Ne preporučuje se mjerenje koncentracije 25-OH D u krvi zdravih osoba bez rizičnih čimbenika. U tablici 2. navedeni su najčešći čimbenici rizika, odnosno indikacije za određivanje koncentracije 25-OH D u krvi.

Ponovljeno određivanje koncentracije 25-OH D u krvi preporučuje se tri mjeseca nakon uvođenja liječenja pripravcima vitamina D. Kontrolno mjerenje koncentracije 25-OH D važno je pri liječenju visokim dozama tog vitamini-

na, ali i kod bolesnika koji su ujedno na terapiji bisfosfonatima i u osoba s rizikom od prijeloma kuka. U rizičnih skupina za nastanak hipovitaminoze D preporučuje se mjerenje na kraju zimskog razdoblja zbog sezonskog kolebanja koncentracije. Naime, u području sjeverne hemisfere koncentracije 25-OH D više su u ljetnim mjesecima (travanj–listopad), a niže u zimskim (studeni–ožujak).<sup>22</sup>

#### Preventivna primjena vitamina D

Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravlje.<sup>15</sup> Rizične skupine za hipovitaminozu D uključuju osobe s nedovoljnim izlaganjem suncu (osobito dojenčad) i osobe koje žive na prostora veće zemljopisne širine (iznad 40° geografske širine).<sup>23</sup> Neizlaganje suncu iz objektivnih ili subjektivnih razloga najčešći je razlog manjka vitamina D.<sup>24</sup> Upotreba sredstava za zaštitu od sunca sa zaštitnim faktorom 30 smanjuje sintezu vitamina D za više od 95%. Nadalje, osobe tamne puti moraju se izložiti suncu 3 – 5 dulje da bi proizvele jednaku količinu vitamina D kao i svjetlopute osobe.<sup>15</sup>

Starije osobe imaju povećan rizik od nedostatka vitamina D zbog nedovoljnog izlaganja suncu, ali i smanjene sposobnosti stvaranja vitamina D u koži. Smatra se da osobe od 70 godina i više imaju samo trećinu sposobnosti stvaranja vitamina D od sposobnosti 20-godišnjih osoba.<sup>25,26</sup>

Budući da se vitamin D pohranjuje u masnome tkivu, pretilost (BMI > 30) također je prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za nedostatak vitamina D, odnosno ova skupina ima na raspolaganju manje količine slobodnog vitamina D.<sup>27</sup> I trudnice i dojilje, nezavisno od uzimanja prenatalnih vitaminskih pripravaka, a zbog povećanih potreba, imaju povećan rizik od hipovitaminoze D.<sup>15</sup>

Suvremene preporuke američkog Instituta za medicinu<sup>3</sup> savjetuju unos od 400 IJ vitamina D na dan kod djece do godinu dana, 600 IJ vitamina D na dan za osobe u dobi od 1 do 70 godina te 800 IJ vitamina D na dan za starije od 70 godina.<sup>28</sup> Budući da je nedostatak vitamina D vrlo rasprostranjen pa je u riziku velik dio populacije, Američko društvo za endokrinologiju savjetuje da se preporuke IOM-a uzmu kao minimalni preporučeni unos te je donijelo revidirane smjernice za unos vitamina D kod pacijenata u riziku od manjka vitamina D gdje se za odrasle osobe preporučuje dnevni unos od 1500 do 2000 IJ.<sup>15</sup> Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji (prema *Institute of Medicine*) i za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D (*Endocrine Practice Guideline Committee*) prikazane su u tablici 3.

#### Liječenje vitaminom D

Nedostatak vitamina D može se uspješno liječiti njegovim pripravcima kod većine pacijenata s manjkom tog vitamina.<sup>15</sup> Orijentacijski se može izračunati da se za svakih 100 IJ unesenog vitamina D<sub>3</sub> koncentracija 25-OH D u krvi povisi za 1,75 – 2,5 nmol/L.<sup>29</sup> Unatoč bojazni od intoksikacije vitaminom D današnja saznanja upućuju na to da je primjena vitamina D sigurna. Štoviše, pokazalo se da tek doza od 50.000 IJ vitamina D na dan tijekom nekoliko mjeseci može uzrokovati intoksikaciju.<sup>30</sup>

Preporučene doze liječenja kod dokazanog nedostatka vitamina D navedene su u tablici 4.

Tablica 4. Terapijska primjena vitamina D kod dokazanog nedostatka ovisno o dobi i komorbiditetima (prilagođeno prema <sup>15</sup> i <sup>31</sup>)Table 4. Vitamin D therapy for verified deficiency depending on age and comorbidities (adapted according to <sup>15</sup> and <sup>31</sup>)

Dob/komorbiditet Age / comorbidity	Preporuka (IJ/dan) Recommendation (IU/day)
18+ godina 18+ years	Tijekom 8 tjedana: 6000, potom održavanje s: 1500 – 2000 / For 8 weeks: 6.000, Then maintenance with :1.500-2.000
Pretilost, malapsorpcija, lijeikovi koji utječu na metabolizam vitamina D / Obesity, malabsorption, medications that affect metabolism of vitamin D	Minimalno 6000 – 10.000 do koncentracije 25-OH D > 75 nmol/L, potom održavanje s: 3000 – 6000 / Minimum: 6.000–10.000 up to serum level of 25-OH D >75 nmol/L Then maintenance with: 3.000 -6.000,
Ekstrarenalna produkcija 1,25(OH) <sub>2</sub> D (npr. sarkoidoza, tuberkuloza, kronične gljivične infekcije) / Extrarenal production of 1,25(OH) <sub>2</sub> D (e.g. sarcoidosis, tuberculosis, chronic fungal infections)	Terapija vitaminom D do postizanja koncentracije 25-OH D 50 – 75 nmol/L uz praćenje koncentracije 25-OH D i kalcija u krvi kako bi se spriječile hiperkalcemija i hiperkalciurija koje se mogu javiti kod koncentracije 25-OH D > 75 nmol/L / Vitamin D therapy up to serum level 50 – 75 nmol/L with continuous serum level measurements of 25-OH D and calcium in order to prevent hypercalcemia and hypercalciuria that can occur at serum levels 25-OH D >75 nmol/L
Primarni hiperparatiroidizam / Primary hyperparathyroidism	Terapija vitaminom D prema potrebi uz praćenje koncentracije kalcija u krvi. Kod većine pacijenata koncentracija kalcija u krvi neće se povišiti, a PTH u krvi mogao bi se čak sniziti / Vitamin D therapy according to individual needs, with monitoring of serum calcium. Most of the patients will not have high serum calcium levels, and PTH could even decrease.

### Značenje vitamina D u nekim bolestima i stanjima

#### Osteoporoza i rizik od padova

Vitamin D ključna je karika u prevenciji i liječenju osteoporoze, jer potiče intestinalnu apsorpciju kalcija koja je pak osnovni preduvjet normalne homeostaze kosti.

Brojne su terapijske opcije na raspolaganju za prevenciju i terapiju gubitka koštane mase, a posebno su važne za žene u postmenopauzi i osobe starije dobi. Prva linija zaštite od gubitka koštane mase jesu pravilna prehrana, tjelesna aktivnost te adekvatan unos vitamina D i kalcija.

Postoje razne smjernice endokrinoloških društava diljem svijeta koje preporučuju unos kalcija i vitamina D. Smjernice se temelje na metaanalizama i sustavnim pregledima te uglavnom upućuju na *dnevni unos od 800 do 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani) te 800 – 2000 IJ vitamina D za žene u postmenopauzi s osteoporozom*.<sup>32,33</sup> Češće se primjenjuju maksimalne doze u prva tri mjeseca, a poslije se daju doze održavanja koje obično iznose 800 – 1600 IJ na dan. Također, preporuka je da se barem polovica potrebe za kalcijem osigura hranom.

Primjena analoga vitamina D ili aktiviranog oblika vitamina D (kalcitriol) za prevenciju i liječenje osteoporoze preporučuje se osobama kod kojih je vitamin D<sub>3</sub> nedjelotvoran, uz napomenu da je potrebna kontrola kalcija zbog mogućnosti predoziranja (npr. starija dob, kronično zatajenje bubrega, jetrena bolest, nakon transplantacije organa i uz liječenje glukokortikoidima). Spomenuti oblici važna su terapijska opcija u bolesnika sa sekundarnim hiperparati-

roidizmom u kroničnim bolestima bubrega i teškim malapsorpcijama te drugim stanjima opisanim u odjeljku „Kada se ne preporučuje primjena vitamina D<sub>3</sub>?“

Učinkovitost nadomjesne primjene vitamina D<sub>3</sub> i poželjnih koncentracija vitamina D u krvi potanko je ispitana i potvrđena brojnim istraživanjima u području održanja poželjnih vrijednosti gustoće kosti, poboljšanja u starijoj dobi ili institucionaliziranih bolesnika te smanjenja učestalosti padova, prijeloma i poboljšanja mišićne funkcije. Primjerice, veliko istraživanje NHANES-III koje je uključilo 13.432 ispitanika pokazalo je pozitivnu povezanost koncentracije 25-OH vitamina D u krvi i mineralne gustoće koštane mase. U brojnim opservacijskim studijama niske koncentracije vitamina D u krvi povezane su s većim rizikom od prijeloma kuka i povećanim rizikom od pada.

Oralno doziranje vitamina D ovisi o prirodi i težini nedostatka. U normalnim okolnostima primjena svakih 100 IJ vitamina D<sub>3</sub> povišuje koncentraciju u krvi za 1,75 – 2,5 nmol/L do vrijednosti 25-OH D na 100 nmol/L u krvi.<sup>34</sup>

Visokorizičnim pacijentima (25-OH D < 50 nmol/L) opravdano je dati 50.000 IJ vitamina D<sub>2</sub> ili D<sub>3</sub> oralno jedanput na tjedan tijekom 6 – 8 tjedana, nakon čega slijedi doza potrebna za održavanje (800 – 2000 IJ). Ako su vrijednosti 25-OH D između 50 i 75 nmol/L, primjena 600 – 800 IJ vitamina D<sub>3</sub> na dan može biti dovoljna za održavanje ciljane koncentracije u krvi. U bolesnika s malapsorpcijom oralno doziranje i trajanje liječenja ovisi o sposobnosti apsorpcije vitamina D. Moguće je da budu potrebne doze i više od 10.000 IJ vitamina D na dan (kod gastrektomije ili malapsorpcije). Navedene preporuke uglavnom su sukladne smjernicama endokrinoloških društava u liječenju nedostatka vitamina D.<sup>15</sup>

U odraslih osoba s nedostatkom vitamina D savjetuje se doza njegova održavanja od 1500 do 2000 IJ na dan kako bi vrijednosti 25-OH D u krvi bile iznad 75 nmol/L. Višestruki režimi doziranja pokazali su se učinkovitima u liječenju manjka vitamina D specifičnih populacija.<sup>35,36</sup> Izgleda da je ipak najvažnija kumulativna doza od 1500 IJ na dan za učinak, no najviše jedanput na mjesec. Visoka godišnja oralna doza od 500.000 IJ vitamina D<sub>3</sub> imala je neželjeni učinak povećanja broja padova i prijeloma u starijih odraslih osoba.<sup>13</sup>

Za prevenciju padova u osoba dobi > 65 godina nužno je osigurati koncentraciju 25-OH D u krvi od najmanje 60 nmol/L pri čemu dolazi do smanjenja RR za pad od 23%, a to zahtijeva nadoknadu dnevnom dozom vitamina D od najmanje 700 – 1000 IJ.<sup>27</sup> Dostatan unos vitamina D i ukupnog kalcija hranom ili u obliku nadomjestaka treba procijeniti na temelju individualnog rizika i laboratorijskih nalaza te provoditi korekciju nadomjesne terapije prema periodičnim godišnjim kontrolama.

#### Dijabetes

Mnoga epidemiološka istraživanja pokazala su korelaciju između nedostatka vitamina D i povećane incidencije dijabetesa tipa 1. Prema nekima se incidencija ove bolesti smanjuje nadoknadom vitamina D u ranom djetinjstvu.<sup>37</sup> Primjerice, dojenčadi koja je u Finskoj primala najmanje 2000 IJ na dan tijekom prve godine života smanjen je rizik od razvitka dijabetesa tipa 1 tijekom sljedećih trideset godina života za čak 78%.<sup>38</sup>

Nedostatak vitamina D povezan je i s višom incidencijom dijabetesa tipa 2 te se smatra da utječe na njegovu patogenezu. Kod pretilih su osoba koncentracije 25-OH D niže, što

bi moglo biti poveznica između nedostatka vitamina D i dijabetesa, međutim, unatoč tomu, utvrđeno je da vitamin D izravno utječe na otpuštanje inzulina iz beta-stanica gušterače u odgovoru na hipoglikemiju. Također, vitamin D povećava osjetljivost na inzulin, regulirajući ekspresiju gena inzulinskog receptora.<sup>39</sup>

Kada govorimo o vezi između određene koncentracije 25-OH D u krvi i incidenciji dijabetesa tipa 2, potrebno je istaknuti rezultate nekoliko metaanaliza kohortnih i *case-control* studija. Studija NHANES III pokazala je negativnu korelaciju između koncentracije 25-OH D i incidencije dijabetesa tipa 2, odnosno pri višim koncentracijama vitamina D u krvi rizik od dijabetesa tipa 2 bio je niži.<sup>40</sup> Prema rezultatima istraživanja *Women's Health Initiative*, čini se da je unos od 400 IJ na dan prenizak s obzirom na to da navedena doza tijekom 7 godina nije pokazala zaštitni učinak na incidenciju dijabetesa tipa 2.<sup>41</sup> Nakon 3 godine istraživanja ispitaničice koje su dobivale aktivnu supstanciju imale su za samo 23 nmol/L višu koncentraciju vitamina D u krvi od ispitaničica koje su primale placebo.

S druge strane, u randomiziranoj studiji kontroliranoj placeboom unos od 4000 IJ na dan tijekom 6 mjeseci pokazao se prikladnim za smanjenje inzulinske rezistencije, a optimalna koncentracija vitamina D u krvi za smanjenje inzulinske rezistencije iznosi između 80 i 119 nmol/L.<sup>42</sup>

#### Hipertenzija i kardiovaskularne bolesti

Vitamin D djeluje na mnoge komponente kardiovaskularnog sustava, uključujući regulaciju arterijskog tlaka i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Vitamin D utječe izravno na vaskularne stanice i modulira metabolizam kalcija te prevenira pojavu sekundarne hiperparatiroidoze.

Antihipertenzivni učinci vitamina D posebno su izraženi u osoba s nedostatkom vitamina D i povišenim krvnim tlakom.<sup>43</sup> Metaanalize randomiziranih kliničkih studija pokazale su da nadomjesna primjena vitamina D snižava sistolički krvni tlak za 2 – 6 mmHg. Iako još ne postoji suglasje o terapijskoj primjeni vitamina D kod hipertenzije, brojni autori upozoravaju na visoku učestalost nedostatka vitamina D i, s druge strane, sigurnu i jeftinu terapijsku opciju s obećavajućim kliničkim podacima te se sve više zagovara primjena vitamina D kod arterijske hipertenzije.<sup>44</sup>

U metaanalizi 19 istraživanja povezanosti niske razine 25-OH D i incidencije bolesti kardiovaskularnog sustava na gotovo 7000 ispitanika dokazana je veza između vitamina D i veće incidencije koronarne bolesti srca i moždanog udara. U navedenoj studiji koncentracije 25-OH D u krvi niže od 60 nmol/L linearno su inverzno povezane s višim rizikom od koronarne bolesti srca.

Za vrijednosti koje su više od 60 nmol/L iz dosadašnjih istraživanja ne može se jasno zaključiti radi li se o povećanom ili smanjenom riziku od kardiovaskularnih bolesti.<sup>45</sup> Trenutačno dostupna randomizirana klinička istraživanja ne pokazuju kauzalnu vezu između unosa nadomjestaka vitamina D i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja. Stoga su potrebna nova istraživanja na ovom polju koja bi dala konkretnije odgovore.<sup>46</sup>

Prema nekoliko istraživanja, razina vitamina D značajno je niža u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, postoji trend prema nižim razinama vitamina D s povećanjem težine koronarne bolesti srca, no te razlike često nisu statistički značajne.

Za sada nema smjernica kardioloških društava koje bi upućivale na optimalnu dozu i indikacije za doziranje vitamina D u kardiološkim bolestima. Međutim, uzmemo li u obzir znatnu učestalost nedostataka, smatra se da adekvatna primjena može biti korisna za opće zdravlje populacije.

#### Gastrointestinalne bolesti

U bolesnika kod kojih se javlja malapsorpcija potrebe za vitaminom D i kalcijem, kao i brojnim drugim nutrijentima povišene su. Niske koncentracije vitamina D u krvi bilježe se kod različitih gastroenteroloških bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo, hepatobilijarni sustav i gušteraču, poput Crohnove bolesti, neliječene celijakije i sindroma kratkog crijeva. Nedostatak vitamina D može se javiti i u situacijama narušene gastrointestinalne funkcije, kao i kod pacijenata koji su podvrgnuti parcijalnoj ili totalnoj gastrektomiji i barijatrijskoj kirurgiji. Općenito, resekcije i upalne promjene te smanjena apsorpcijska površina proksimalnog dijela tankog crijeva rizik su za pojavu nedostatka vitamina D.<sup>47–49</sup>

Istraživanja na oboljelima od upalnih bolesti crijeva (IBD) pokazala su česte suboptimalne koncentracije vitamina D u krvi koje se povezuju s povećanim rizikom od relapsa i kirurškog zahvata povezanog s IBD-om te smanjenom kvalitetom života.<sup>50</sup> Deficit vitamina D prisutan je kod 22 – 70% bolesnika s Crohnovom bolešću i u 45% bolesnika s ulceroznim kolitisom, dok su niske vrijednosti vitamina D (< 25 nmol/L) prisutne i kod pacijenata s novootkrivenom bolešću.<sup>51,52</sup>

Intervencijske studije upućuju na potencijal smanjenja vrijednosti markera upalne aktivnosti primjenom vitamina D. Koncentracija vitamina D u krvi pri kojoj se takav učinak očituje kreće se u rasponu od 75 do 100 nmol/L.<sup>53</sup>

Pacijenti s upalnim bolestima crijeva u dodatnom su riziku od pojave osteopenije i osteoporoze zbog terapije kortikosteroidima, restriktivnih dijeta, smanjenog izlaganja suncu, uz malapsorpciju koja se učestalo javlja. Uloga vitamina D u metabolizmu kostiju kod bolesnika s IBD-om još nije definirana; smatra se da vitamin D modulacijom upalnih mehanizama utječe na tijek bolesti. U bolesnika s Crohnovom bolešću deficit vitamina D nije samo posljedica već i uzrok upale koja može dovesti do gubitka koštane mase putem imunosnog odgovora posredovanog Th1-limfocitima.<sup>52,54</sup>

Visoka učestalost nedostatka vitamina D susreće se osobito kod Crohnove bolesti, a novije studije pokazuju da klinička aktivnost bolesti i kvaliteta života oboljelih značajno koreliraju s koncentracijom vitamina D u krvi, što upućuje na potrebu nadomjesne primjene.<sup>55</sup>

Iako još ne postoji optimalni protokol nadomjesne primjene vitamina D kod upalnih bolesti crijeva, preporučuje se postizanje koncentracije vitamina D u krvi između 75 i 125 nmol/L. Ta vrijednost pokazala se sigurnom i može povoljno djelovati na aktivnost bolesti. Smatra se da bi se dnevne doze za ovu populaciju trebale kretati između 1800 i 10.000 IJ.<sup>56</sup>

Barijatrijska kirurgija može dovesti do različitih nutritivnih deficita, a hipovitaminoza D dobro je opisana u literaturi. Prema recentnomu sustavnom preglednom članku, u pretilih bolesnika, prije i poslije barijatrijske kirurgije, unatoč različitim doziranjima vitamina D, perzistira hipovitaminoza D (< 75 nmol/L). Iz većine studija proizlazi da je za postizanje odgovarajućeg povišenja razine 25-OH D u krvi potrebno uobičajenu dnevnu dozu od 400 do 2000 IJ povišiti na 1100 – 7100 IJ. Autori smatraju da su potrebna dalj-



nja istraživanja kako bi se utvrdila optimalna doza vitamina D za postizanje željenih vrijednosti 25-OH D u ovoj populaciji te da se utvrdi varijabilnost doze ovisno o kirurškom postupku.<sup>57</sup>

Nealkoholni steatohepatitis (NASH), kroničnu bolest jetre s visokom prevalencijom u zapadnim zemljama (do 30%),<sup>58</sup> često prati nedostatak vitamina D koji prema nekim studijama i korelira s težinom bolesti.<sup>59</sup> Prema dvostruko slijepoj intervencijskoj studiji kontroliranoj placebom (n = 53) (Sharifi i sur.), suplementacija vitaminom D<sub>3</sub> (50.000 IJ svakih 14 dana tijekom 4 mjeseca) kod odraslih bolesnika s NASH-om pokazala je znatan utjecaj na smanjenje malondialdehida (MDA), markera lipidne peroksidacije i upalnog biomarkera hs-CRP-a.<sup>60</sup> Autori smatraju da bi suplementacija vitaminom D<sub>3</sub> mogla biti adjuvantna terapija u liječenju sustavne upale kod NASH-a.

Iako je velik nedostatak vitamina D prisutan kod 1/3 bolesnika s kroničnim bolestima jetre,<sup>61</sup> nadomjesna primjena vitamina D nije jasno određena, a stručnjaci iskustveno propisuju vitamin D u dozama od 2000 do 4000 IJ na dan ovisno o vrijednostima 25-OH D u krvi.<sup>62</sup>

Kod većine gastrointestinalnih bolesti rabi se peroralni oblik vitamina D<sub>3</sub>; kod teških malapsorpcija i nemogućnosti apsorpcije taj oblik može biti nedjelotvoran pa je potrebno posegnuti za aktivnim oblikom, kalcitriolom ili analogima vitamina D te u određenim situacijama njegovoj intravenoskoj primjeni. Redovito se optimalne doze i oblici vitamina D (i kalcija) kod gastrointestinalnih bolesti trebaju odrediti empirijski i usklađuju se prema vrijednostima koncentracija kalcija, fosfata, alkalne fosfataze, 25-OH D, PTH u krvi te 24-satnog kalcija u urinu.

### Zloćudne bolesti

Istraživanja na kulturi stanica i eksperimentalne studije na životinjama pokazuju da 1,25(OH)<sub>2</sub> D (kalcitriol) potiče stanično dijeljenje, inhibira proliferaciju vaskularnih i tumorskih stanica te ima protuupalna i proapoptotska svojstva.<sup>63</sup>

Većina epidemioloških studija potvrdila je pozitivnu povezanost više koncentracije vitamina D i njegova većeg unosa s nižom incidencijom karcinoma debelog crijeva uz ovisnost o dozi i postignutoj koncentraciji tog vitamina. Optimalna koncentracija 25-OH D za prevenciju karcinoma debelog crijeva jest oko 100 nmol/L. Dokazano je da stanice tumora debelog crijeva imaju VDR preko kojeg 1,25(OH)<sub>2</sub> D utječe na njihovu diferencijaciju i reducira proliferaciju tako da 1,25(OH)<sub>2</sub> D utječe ne samo na pojavu već i na tijek maligne bolesti.<sup>27</sup>

Metaanalize opservacijskih studija upućuju na mogućnost postojanja veze između viših koncentracija vitamina D u krvi i blagog smanjenja incidencije karcinoma kolorektuma, a zabilježeno je da se za svaki porast od 12,5 nmol/L u plazmi rizik snižava za 6%. Nadalje, metaanalize opservacijskih studija zabilježile su i povećan rizik od smrtnosti od svih vrsta karcinoma, ali samo kod muškaraca.<sup>64</sup>

Poveznica između više razine vitamina D i karcinoma prostate i dojke nije utvrđena.<sup>64</sup> Dodatno, ni prikupljeni i analizirani rezultati 10 kohortnih studija nisu otkrili znatnu vezu između razine vitamina D i rjeđih vrsta karcinoma (endometrija, jednjaka, želuca, bubrega, jajnika, gušterače i ne-Hodgkinova limfoma). Štoviše, viši rizik od karcinoma gušterače zabilježen je kod koncentracija vitamina D u krvi viših od 100 nmol/L.<sup>65</sup>

Randomizirano kliničko istraživanje *Women's Health Study*, u kojem je sudjelovalo više od 35 tisuća ispitanica, nije pokazalo razliku između skupine koja je unosila 400 IJ vitamina D na dan u kombinaciji s kalcijem tijekom 7 godina i skupine koja je unosila placebo na incidenciju karcinoma i ukupnu smrtnost.<sup>66</sup> Međutim, u studiji američkih znanstvenika u kojoj je ispitivana doza iznosila 1000 IJ vitamina D u kombinaciji s kalcijem, zabilježeno je znatno smanjenje rizika od karcinoma svih vrsta te ukupne smrtnosti.<sup>64</sup>

Razvidno je da nedostaju opsežna istraživanja i kvalitetni znanstveni podaci o primjeni vitamina D u oboljelih od malignih bolesti. Međutim, dobro su dokumentirani rizici od gubitka koštane mase, osteoporoze i fraktura u ovoj populaciji. Oboljeli od malignih bolesti u povećanom su riziku od nedostatka vitamina D, a to se obilježje ujedno veže uz mišićnu slabost, muskuloskeletnu bol te povećan rizik od fraktura. Stoga se određivanje koncentracije 25-OH D i nadoknada u slučaju nedostatka vitamina D smatraju potencijalno korisnim strategijama u ovoj skupini bolesnika.<sup>67</sup>

Pacijentice u menopauzi s ranim hormonski ovisnim rakom dojke koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju s aromataznim inhibitorima imaju visok rizik od nastanka osteoporoze.

Prema smjernicama Europskog onkološkog društva svim pacijentima koji su pod terapijom koja negativno utječe na koštano zdravlje (ovarijska supresija/ablacija, aromatazni inhibitori, androgena deprivacijska terapija) savjetuje se uzimati hranu bogatu kalcijem, umjerena tjeleježba i unos 1000 – 2000 IJ vitamina D svaki dan.<sup>68</sup>

Prema smjernicama Američkog društva za rak i Američkog društva za kliničku onkologiju, kod pacijenata starijih od 50 godina s rakom dojke treba razmotriti suplementaciju kalcijem (ukupno 1200 mg na dan) i vitaminom D<sub>3</sub> 600 – 1000 IJ na dan.<sup>69</sup>

U našoj nedavno objavljenoj prospektivnoj, neintervencijskoj studiji, u kojoj je sudjelovalo 438 postmenopausalnih pacijentica koje su primale aromatazne inhibitore pokazane su dvije važne činjenice: da je denzitometrija skeleta kao obavezna i savjetovana pretraga kod takvih bolesnica bila napravljena u samo 41% bolesnica te da je vitamin D onkolog propisao samo kod 71,7% pacijentica, što je u suprotnosti s navedenim smjernicama gdje se spomenuta pretraga i terapija vitaminom D savjetuju svim bolesnicama. U zaključku liječnici onkolozi trebaju poraditi na unaprjeđenju kvalitete zbrinjavanja i održavanju koštanog zdravlja bolesnica u postmenopauzi koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju s aromataznim inhibitorima.<sup>70</sup>

### Autoimunosne bolesti

Vitamin D je važan regulator imunskog odgovora čije djelovanje nije jednoznačno, već ovisi o vrsti imunskog podražaja. Nedostatak vitamina D povezuje se s povećanom učestalošću infekcija, i bakterijskih i virusnih, uključujući i tuberkulozu, što upućuje na ulogu vitamina D u prirođenoj imunosti. Vitamin D ima važnu ulogu i u stečenoj imunosti, tj. djeluje kao imunomodulator, kočeći ili potičući različite imunosne procese.<sup>27,67,71</sup>

Poznato je da polimorfizmi gena koji kodiraju proteine uključene u metabolizam i transport vitamina D utječu na njegov status u organizmu. Pregledni rad Jolliffea i suradnika pokazao je da su najčešće zabilježeni polimorfizmi gena DBP, CYP2R1 i DHCR7 utjecali na koncentraciju 25-OH

vitamina D, dok su polimorfizmi gena receptora vitamina D (VDR) najčešće povezivani s izvanskeletnim djelovanjima, osobito s autoimunskim i infektivnim bolestima.<sup>72</sup>

Kada je riječ o autoimunskim bolestima, veza između unosa odnosno statusa vitamina D i prevalencije bolesti do sada je identificirana za upalne bolesti crijeva (IBD), multiplu sklerozu, reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SLE), sistemsku sklerozu (SSc) i dijabetes melitus tipa 1.<sup>73</sup>

U bolesnika s autoimunskim bolestima bilježi se visoka učestalost nedostatka vitamina D, posebice kod sistemskog lupusa i sistemske skleroze. U bolesnika oboljelih od SLE-a s izraženim deficitom vitamina D uočen je teži tijek bolesti te je to opažanje dovelo do hipoteze da bi nedostatak vitamina D mogao pogoršati tijek bolesti. Na animalnim modelima primjena vitamina D dovela je do znatnih poboljšanja. Ipak, još nemamo takve podatke za primjenu kod ljudi te je potrebno provesti još istraživanja o toj tematici.

Bolesnici sa sistemskom sklerozom često se prezentiraju niskim koncentracijama vitamina D u krvi. Razlog tomu su neke od karakteristika bolesti, uključujući zahvaćenost kože, oštećenja bubrega te malapsorpciju kod zahvaćenosti probavnog sustava. Dodatno moguće objašnjenje nedostatka vitamina D u bolesnika s autoimunskim bolestima jest prisutnost neutralizirajućih antitijela na vitamin D. Primjerice, jedno novije istraživanje pokazalo je znatno veću prisutnost anti-25-OH D antitijela u bolesnika sa sistemskom sklerozom u usporedbi s kontrolnom populacijom.<sup>74</sup>

Oboljeli od RA imaju niže koncentracije vitamina D u odnosu prema zdravim kontrolnim ispitanicima. Također, aktivnost bolesti je u negativnoj korelaciji s koncentracijom vitamina D u krvi.<sup>75</sup>

Primjena vitamina D ( $2 \times 1000$  IJ/dan) pozitivno je utjecala na smanjenje broja relapsa u oboljelih s deficitom tijekom razdoblja od 2 godine iako to nije bilo statistički značajno.<sup>76</sup>

Koncentracija 25-OH D u krvi u oboljelih od SLE-a u negativnoj je korelaciji s aktivnošću bolesti.<sup>77</sup> Kao najsnažniji prediktori (navješćivači) kritično niskih koncentracija vitamina D ( $< 10$  ng/mL, odnosno  $< 24,96$  nmol/L) identificirani su prateći bubrežni komorbiditeti i fotosenzitivnost kože.<sup>78</sup> S druge strane, primjena vitamina D i njegovih sintetskih analoga u mišjim modelima SLE-a poboljšala je dermatološke simptome i preživljenje te smanjila proteinuriju.<sup>79</sup> Preporuke za terapijsku dozu vitamina D u slučaju SLE-a nisu definirane, no istraživanje u kojem je primijenjeno 2000 IJ/dan tijekom 12 mjeseci pokazalo je znatan učinak na smanjenje markera aktivnosti bolesti.<sup>80</sup>

#### *Bolesti štitne žlijezde*

Nekoliko se istraživanja bavilo proučavanjem veze između razine vitamina D i hipotireoze kako bi se utvrdilo sudjeluje li taj vitamin u patogenezi bolesti ili je njegova neadekvatna razina u krvi zapravo posljedica bolesti. Rezultati istraživanja znanstvenika iz Saudijske Arabije Mackawija i suradnika objavljenog 2013. godine pokazali su da oboljeli od hipotireoze pate od nedostatka vitamina D i da je njegova razina u negativnoj korelaciji s TSH-om.<sup>81</sup> Rezultati navedenog istraživanja u skladu su s rezultatima istraživanja u kojima je zabilježena prevalencija nedostatka vitamina D u skupini oboljelih od Hashimotova tiroiditisa u visini od 92% u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je prevalencija iznosila 63%.<sup>82</sup>

S druge strane, veza između hipertireoze i niske koncentracije vitamina D u krvi nije utvrđena.<sup>82</sup> Također, nedostaju podaci o utjecaju nadomjesne primjene vitamina D kod oboljelih od bolesti štitne žlijezde.

#### *Multipla skleroza*

Ideja da vitamin D ima ulogu u pojavi multiple skleroze (MS) rezultat je istraživanja koja su uočila snažnu korelaciju između pojave bolesti i geografske širine. Među varijablama ovisnim o geografskoj širini najveća negativna korelacija utvrđena je za količinu sunčeve svjetlosti koja je preduvjet za endogenu sintezu vitamina D.<sup>83</sup>

Mjerenja koncentracije 25-OH D u krvnoj plazmi pokazala su da osobe s MS-om imaju niže prosječne vrijednosti u odnosu prema kontroli,<sup>84</sup> što ih čini sklonijima razvoju osteoporoze i prijelomima kostiju. Smanjena razina cirkulirajućeg 25-OH D također je povezana s ranijim prelaskom oboljelih iz faze relapsa i remisije u fazu sekundarne progresije. Primjer je istraživanje<sup>85</sup> u kojem je status vitamina D osoba u fazi sekundarne progresije bio značajno niži (38 nmol/L) nego u osoba koje nisu ušle u tu fazu (55 nmol/L).

Osim količine vitamina D u organizmu u obzir valja uzeti i njegovu iskoristivost koja ovisi o funkcionalnosti receptora za vitamin D (VDR). Određeni polimorfizmi VDR-gena mogu izmijeniti biološke učinke i metabolizam vitamina D, a neka su istraživanja pokazala da su učestaliji u skupinama oboljelih od MS-a u odnosu prema kontrolnim.<sup>86</sup>

Demijelinizacija i oštećenje neurona u središnjem živčanom sustavu karakteristični za MS posljedica su upale izazvane autoreaktivnim imunskim stanicama. S obzirom na to da određene stanice imunskog sustava ekspimiraju receptore za vitamin D, smatra se da je upravo regulacija imunskog odgovora mehanizam kojim vitamin D djeluje na pojavu i tijek MS-a. Do sada je zabilježen učinak  $1,25\text{-(OH)}_2$  D na T-limfocite, makrofage i dendritičke stanice<sup>87</sup> te B-limfocite.<sup>88</sup> Također umanjuje proizvodnju proupalnih, a pojačava proizvodnju protuupalnih citokina. Rizik obolijevanja od multiple skleroze u Norvežana koji su prijavili uporabu dodataka vitamina D u obliku ulja iz jetre bakalara tijekom adolescencije bio je manji nego u onih koji uporabu dodataka tijekom tog razdoblja nisu prijavili.<sup>89</sup>

Još nema dovoljno kvalitetnih istraživanja o učinku dodataka vitamina D na MS, no raspoloživi rezultati obećavaju.<sup>90</sup> Primjena kombinacije vitamina D (5000 IJ), kalcija i magnezija tijekom jedne do dvije godine umanjila je pogoršanje za više od 50% u odnosu prema dotadašnjoj brzini napredovanja bolesti.<sup>91</sup> Dodatak vitamina D (1000 IJ) u kombinaciji s kalcijem znatno je povišio razinu 25-OH D i TGF- $\beta$ 1 u krvi tijekom razdoblja od 6 mjeseci.<sup>92</sup>

Klinička praksa Referentnog centra Ministarstva zdravlja RH za demijelinizacijske bolesti očituje se u primjeni 3000 IJ kod oboljelih od multiple skleroze uz redovito praćenje potrebnih laboratorijskih parametara.

#### **Smjernice za liječenje vitaminom D uz terapiju glukokortikoidima**

Glukokortikoidi su važna skupina lijekova koji se zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstava često rabe u liječenju brojnih upalnih bolesti i stanja više od 50 godina. Ipak, njihova se upotreba povezuje s brojnim nuspojavama, od kojih je jedna od najvažnijih osteoporoza izazvana glukokortikoidima (GIO).<sup>93</sup>



Danas je poznato da glukokortikoidi smanjuju ekspresiju receptora za vitamin D (VDR) u crijevima i bubregu te smanjuju aktivnost  $1\alpha$ -hidroksilaze i tako inhibiraju intestinalnu resorpciju kalcija i povećavaju njegovu renalnu ekskreciju.<sup>94</sup> Dodatno, pokazalo se da glukokortikoidi potiču resorpciju te smanjuju izgradnju kosti djelujući na osteoklaste i osteoblaste i tako negativno utječu na mineralnu gustoću kosti.<sup>95</sup> Ubrzano smanjenje gustoće koštane mase (BMD) započinje već u prva tri mjeseca te doseže vrhunac nakon 6 mjeseci upotrebe glukokortikoida, nakon čega, uz kontinuiranu primjenu lijekova, slijedi sporiji gubitak mineralne gustoće kosti. Posljedično, uzimanje glukokortikoida povećava rizik od nastanka vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, a negativni je učinak primijećen čak i nakon primjene niskih doza lijeka<sup>96</sup> pri čemu prijelomi nastaju uz veće vrijednosti BMD-a nego u postmenopausalnoj osteoporozi, što se objašnjava negativnim učinkom glukokortikoida na mikroarhitekturu i kvalitetu kosti.<sup>97</sup> Procjenjuje se da prijelomi nastaju u 30 – 50% bolesnika na terapiji glukokortikoidima.

Danas pacijentu stoji na raspolaganju nekoliko opcija prevencije i liječenja GIO, s time da se preporučuje kombiniranje farmakoloških i nefarmakoloških postupaka.<sup>94</sup>

Pod nefarmakološkim postupcima općenito se preporučuju promjena načina života, prikladna prehrana i očuvanje mišićne mase. Budući da su mišićna atrofija i slabost prepoznate nuspojave primjene glukokortikoida, preporučuje se redovito provođenje vježbi snalaženja.<sup>96</sup>

Bolesnicima koji počinju terapiju glukokortikoidima i koji će lijekove uzimati dulje od tri mjeseca, uz propisivanje najniže potrebne doze lijeka, treba razmotriti farmakološku terapiju. Najčešće se rabe bisfosfonati (alendronat i rizedronat) koji su se pokazali učinkovitima u smanjenju učestalosti vertebralnih prijeloma u pacijenata liječenih glukokortikoidima.<sup>93</sup>

Budući da kalcij i vitamin D imaju neospornu ulogu u održavanju optimalne vršne koštane mase, pacijentima na terapiji glukokortikoidima nužna je suplementacija ovim mikronutrijentima.<sup>98</sup> Stajalište radne skupine ovih smjernica, prilagođeno prema smjernicama Američkoga reumatološkog društva jest da se svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima predviđenog trajanja duljeg od 3 mjeseca savjetuje dodatni unos kalcija i vitamina D u ovim dozama:

- 1200 – 1500 mg kalcija na dan (pripravak i unos hranom)
- 800 – 1000 IU vitamina D na dan.

Liječenje glukokortikoidima inhibira aktivnost  $1\alpha$ -hidroksilaze potrebne za aktivaciju 25-OH D u bubrezima, a uzrokuje i inhibiciju i/ili smanjenje broja receptora za vitamin D. Stoga je potrebna veća supstitucija vitamina D ili primjena njegova aktiviranog oblika da bi se postigli klinički učinak i „terapijska“ razina 25-OH D ( $> 75$  nmol/L).<sup>99,15,100</sup> *Preporučuje se godišnja provjera koncentracije 25-OH D u krvi kod pacijenata koji uzimaju glukokortikoide dulje od 3 mjeseca ili se kontrolira učinak na metabolizam kalcija.*<sup>99,15,100</sup>

### Interakcije, nuspojave i kontraindikacije za primjenu vitamina D

Do sada nije zabilježen nijedan lijek čija bi primjena bila kontraindicirana uz uzimanje pripravaka vitamina D. Međutim, poznato je da vitamin D može interferirati s pojed-

nim vrstama lijekova. Posebnu pozornost treba obratiti na lijekove čiji se metabolizam zbiva preko enzimskog sustava citokrom P450.<sup>101</sup> Kombiniranje dodataka vitamina D sa supstancijama koje sadržavaju aluminij i magnezij kao što su sukralfat i antacidi može dovesti do pretjeranog nakupljanja ovih minerala i potencijalno toksičnog učinka.<sup>102</sup>

Antikoagulansi i antiaritmici kao što su blokatori kalcijevih kanala jesu lijekovi čije djelovanje može biti smanjeno primjenom dodataka vitamina D. Vitamin D može utjecati na vrijednosti krvnog tlaka i glukoze u krvi. Zbog toga se preporučuje oprez u slučajevima istodobne primjene dodataka vitamina D i antihipertenziva, odnosno antihiperglikemika.

Osim što vitamin D može djelovati na terapijski učinak lijekova i njihova se primjena može pozitivno ili negativno odraziti na razine cirkulirajućeg vitamina D u organizmu.

Lijekovi koji bi mogli povišiti razinu vitamina D jesu statini i tiazidni diuretici, a u kombinaciji s dodacima kalcija i vitamina D čini se da mogu uzrokovati hiperkalcemiju u osoba s bubrežnom disfunkcijom, hiperparatiroidizmom te u starijoj populaciji.<sup>103</sup> Međutim, najnovija metaanaliza nije uspjela dokazati nikakvu povezanost između uzimanja statina i razine vitamina D.<sup>104</sup>

Snižavanje koncentracije vitamina D u krvi mogu uzrokovati antikonvulzivi i pripravci na bazi mineralnih ulja te sekvstranti žučnih kiselina koji općenito smanjuju apsorpciju vitamina topljivih u mastima.<sup>102</sup>

Trenutačno nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili utjecaj inhibitora lipaza, antimikrobnih sredstava, antiretroviralnih sredstava i antagonista  $H_2$ -receptora na koncentracije 25-OH D u krvi. Potrebne su kvalitetnije studije kako bi se razjasnile potencijalne interakcije vitamina D i lijekova, pogotovo onih koji se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4.<sup>103</sup>

Do suviška vitamina D ne može doći zbog prekomjernog izlaganja suncu, ali može zbog pretjeranog peroralnog unosa. Prve mjerljive posljedice intoksikacije jesu hiperkalcemija i hiperkalcemija do kojih dolazi kod koncentracija 25-OH D viših od 220 nmol/L,<sup>23</sup> a izražen toksični učinak bilježi se pri koncentraciji 25-OH D  $> 375$  nmol/L u krvi.<sup>1</sup> Do hipervitaminoze D može doći nakon unosa od 50.000 do 100.000 IU na dan tijekom barem mjesec dana.<sup>105</sup> Akutna intoksikacija manifestira se kao klinička slika hiperkalcemije (konfuzija, poliurija, polidipsija, mučnina, povraćanje, mišićna slabost), a kronična kao nefrokalcinoza i demineralizacija kosti.

### Kada se ne preporučuje primjena vitamina D<sub>3</sub>?

U određenim kliničkim situacijama primjena vitamina D<sub>3</sub> je nedjelotvorna te se preporučuje primjena kalcitriola. Aktivni oblik kalcitriol ili analozi vitamina D primjenjuju se u ovim situacijama:

- u bolesnika sa zatajenjem bubrega (nefrotski sindrom i kronično zatajenje bubrega),
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre,
- u bolesnika s prirođenim metaboličkim bolestima (nasljedna rezistencija na vitamin D),
- kod teških oblika malapsorpcije (sindrom kratkog crijeva, limfangiektazija),
- u bolesnika nakon barijatrijske kirurgije,
- u osoba starije dobi s renalnom insuficijencijom,
- kod dugotrajne primjene glukokortikoida.

### Zaključci smjernica za prevenciju, prepoznavanje i terapiju nedostatka vitamina D u odraslih prema sustavu grade

Smjernica	Razina dokaza	Razina preporuke
Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi u populaciji jesu 75 – 125 nmol/L. Koncentracije koje upućuju na manjak (insuficijenciju) iznose $\leq 75$ nmol/L, a vrijednosti koje upućuju na nedostatak (deficit) jesu $< 50$ nmol/L. Teški nedostatak javlja se kod vrijednosti $< 30$ nmol/L.*	B	visoka
Ne preporučuje se određivanje koncentracije vitamina D u krvi zdravoj populaciji koja nije u riziku od nedostatka vitamina D. Kod rizičnih skupina (prikazane u tablici 2.) preporučuje se određivanje koncentracije 25-OH D i prema potrebi ponovljeno mjerenje tri mjeseca nakon uvođenja nadomjesne terapije.	B	visoka
Niske koncentracije vitamina D u krvi opazuju se kod raznih bolesti lokomotornog sustava, malapsorpcija različitih etiologija, autoimunskih bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, onkoloških, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti te kod primjene glukokortikoida, antiepileptika i diuretika.	C	visoka
Preventivna primjena vitamina D u zdravih odraslih osoba provodi se u dozama od 600 IJ za odrasle osobe (18 – 70 godina) i 800 IJ za osobe starije dobi ( $> 70$ godina).	C	visoka
Preventivna primjena vitamina D za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D provodi se u dozi od 1500 do 2000 IJ. Gornja granica dopuštenog unosa iznosi 4000 IJ.	C	visoka
Terapijska primjena kod dokazanog nedostatka vitamina D podrazumijeva primjenu vitamina D u dozi od 6000 IJ tijekom 8 tjedana i potom prelazak na dozu održavanja od 1500 do 2000 IJ.	C	visoka
Svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima (u trajanju od 3 mjeseca i dulje) savjetuje se dnevni unos kalcija i vitamina D u ovim dozama: 1200 – 1500 mg kalcija i 800 – 1000 IJ vitamina D.	C	visoka
Za žene u postmenopauzi s osteoporozom preporučuje se primjena 800 – 2000 IJ vitamina D uz 1000 – 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani).	B	visoka
Klinička stanja kod kojih može biti korisna nadomjesna primjena vitamina D zbog izvanskeletnih učinaka jesu: autoimunske bolesti, onkološke bolesti, multipla skleroza, dijabetes, hipertenzija, upalne bolesti crijeva te kod osoba starije dobi radi smanjenja rizika od padova.	C	visoka

\* Napomena: iz praktičnih razloga na laboratorijskom nalazu naveden je samo podatak granične vrijednosti hipovitaminoze D, tj. referentni raspon od 75 do 125 nmol/L.

### LITERATURA

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5(1):51–108.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31(1):48–54.
- Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA i sur. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol* 2015;72(11):1295–303.
- Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol acetata u sindromu tumorske kakeksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
- Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur. Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. *Liječ Vjesn* 2010;132:1–7.
- Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 1. dio. *Liječ Vjesn* 2011;133:1–10.
- Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 2. dio. *Liječ Vjesn* 2011;133:299–307.
- Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D i sur. Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. *Liječ Vjesn* 2012;134:141–7.
- Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:179–185.
- UpToDate database. Overview of vitamin D. Topic 2033 Version 17.0.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ i sur. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815.
- Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA i sur. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Dostupno na: <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>. Datum pristupa: 23. 2. 2016.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP i sur. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteopor Int* 2010;21:1151.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147.
- Vitamin D Standardization Program (VDSP). Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/Research/vdsp.aspx>. Datum pristupa: 10. 4. 2016.
- Black LJ, Anderson D, Clarke MW, Ponsonby A-L, Lucas RM, Ausim-mune Investigator Group. Analytical Bias in the Measurement of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Impairs Assessment of Vitamin D Status in Clinical and Research Settings. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135478.
- Position Statement – The Royal College of Pathologists of Australasia. Dostupno na: <http://www.rcpa.edu.au/Library/College-Policies/Position-Statements/Use-and-Interpretation-of-Vitamin-D-Testing>. Datum pristupa: 7. 3. 2016.
- Laktasić-Zerjavac N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):861–7.
- Bielen L, Žagar I. Alfacalcidol. *Medicus* 2015;24(2):183–9.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L i sur. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260–8.
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104–5.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265–281.
- Laktašić Žerjavac N, Koršić M, Crnčević Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn* 2011;133:194–204.
- Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB i sur. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington: National Academies Press; 2011.

29. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361–8.
30. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–72.
31. Pramyothin P, Holick MF. Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency. Dostupno na: [http://www.medscape.com/viewarticle/759781\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/759781_8). Datum pristupa: 19. 2. 2016.
32. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporozе (temeljene na EBM-u) 2014. *Medix* 2014;113/114(20):36–41.
33. NOS Guidelines 2013. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. Dostupno na: <https://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>. Datum pristupa: 19. 2. 2016.
34. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):425–37.
35. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T i sur. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430–5.
36. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: results from a randomized controlled study. *Calcif Tiss Int* 2013;93(1):69–77.
37. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013;5:3551–62.
38. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
39. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86:18–25.
40. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771–7.
41. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. *Diabet Care* 2008;31:701–7.
42. Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549–55.
43. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(10):621–30.
44. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(11):1599–608.
45. Wang L, Song Y, Manson JE i sur. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcom* 2012;5(6):819–29.
46. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM i sur. Vitamin D: non-skeletal actions and rational use. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59(5):495–506.
47. Eddy RL. Metabolic bone disease after gastrectomy. *Am J Med* 1971;50:442.
48. Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. *Gut* 1985;26:252.
49. Gertner JM, Lilburn M, Domenech M. 25-Hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhea and postgastrectomy osteomalacia. *Br Med J* 1977;1:1310.
50. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):4934–47.
51. Pappa H, Grand R, Gordon C. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006, str. 1162–1174.
52. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Lykowska-Szuber L i sur. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci* 2015;11(5):1028–32.
53. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc* 2015;74:5–12.
54. Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:103–6.
55. Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in IBD. *Arq Gastroenterol* 2015;52(4):260–5.
56. Hlavaty T, Krajčovicová A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis* 2015;9(2):198–209.
57. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, Mantzoros C, El Hajj Fuleihan GA. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism* 2016;65(4):574–85.
58. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339–50.
59. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015;21(6):1718–27.
60. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014;47(1):70–80.
61. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(9):2624–8.
62. Stokes CS, Volmer DA, Gruenhege F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:338–352.
63. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? *N Engl J Med* 2011;364:1385–7.
64. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with and without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827–38.
65. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:4–9.
66. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL i sur. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684–96.
67. Bischoff-Ferari H. Relevance of Vitamin D in Bone and Muscle Health of Cancer Patients. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13:58–64.
68. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;3:124–137.
69. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL i sur. American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611–35.
70. Vrdoljak E, Soldić Z, Bosković L i sur. Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in early breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. *EBCC-10, Amsterdam 2016*. Abstract br. 340. P156.
71. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (Suppl):1717S–1720S.
72. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;S0960–0760(15)30153–9.
73. Szodary P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R i sur. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol*;68:261–9.
74. Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, Levy Y. Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. *Isr Med Assoc J* 2015;17(2):80–4.
75. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(1):e0146351.
76. Yang J, Liu L, Zhang Q, Li M, Wang J. Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med* 2015;10(5):1812–6.
77. Amital H, Szekanecz Z, Szics G i sur. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1155–7.
78. Kamel DL, Cooper GS, Bouali H, Shafman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):114–7.
79. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune disease by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(8):404–12.
80. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2013;40:265–72.
81. Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013;7(3):267–75.
82. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M i sur. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;3(8):43–7.
83. Acheson ED, Bachrach CD, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. *Acta Psychiatr Scand* 1960;35:132–47.
84. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S. Vitamin D and the risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014;6(570):108–13.
85. Muris AH, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;S0960–0760(15)30136–9.
86. Smolders J, Peelen E, Thewissen M i sur. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2009;8(7):621–626.



87. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1095–1109.
88. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells – the multiple sclerosis perspective. *Immunology* 2015;147(3):275–284.
89. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K i sur. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult Scler* 2015;21(14):1856–64.
90. Ganesh A, Apel S, Metz L, Patten S. The case for vitamin D supplementation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2(4):281–306.
91. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986;21:193–200.
92. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128–32.
93. Fraser LA, Adachi JD. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Treatment Update and Review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2009;1(2):71–85.
94. Čurković B. Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58:19–24.
95. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3838–45.
96. Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191–8.
97. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteopor Int* 2007;18(10):1319–28.
98. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine* 2015;49(3):628–34.
99. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteopor Int* 2005;16:332–8.
100. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK i sur. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(11):1515–26.
101. Mayo Clinic (2013) *Drugs and supplements: vitamin D interactions*. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/vitamin-d/interactions/HRB-20060400>. Datum pristupa: 24. 2. 2016.
102. Medscape. Vitamin D interactions. Dostupno na: <http://reference.medscape.com/drug/drisdol-calciferol-vitamin-d-344417#3>. Datum pristupa: 24. 2. 2016.
103. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hailton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):194–208.
104. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S i sur. Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharmaceut Design* 2016;115(3):520.
105. Araki T, Holick MF, Alfonso BD i sur. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3603–8.

\* \* \*

## Vijesti News



### 3. HRVATSKI GERONTOLOŠKI I GERIJATRIJSKI KONGRES s međunarodnim sudjelovanjem

#### 3<sup>rd</sup> Croatian Congress on Gerontology and Geriatrics with international participation

**Opatija, Hrvatska / Croatia**  
**Grand Hotel Adriatic**  
**15.–17. studenoga 2016.**

**Glavne teme:** 1. Gerontologija u Europi i Hrvatskoj - interdisciplinarni pristup u zaštiti zdravlja starijih osoba uz razvoj gerontoprofilakse  
 2. Gerijatrija i gerijatrijska zdravstvena njega u Hrvatskoj i Europi s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrbi  
 3. Gerontostomatologija  
 4. Razvoj gospodarstva i mirovinski fondovi te gerontotehnologija  
 5. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

**Kongresni servis:** Studio Hrg d.o.o.  
 Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb, Hrvatska  
 Tel.: +385 1 6110 449, 6183 140  
 Fax: +385 1 6110 452  
 e-mail: kongres@studiohrg.hr  
[www.studiohrg.hr](http://www.studiohrg.hr)

Dodatne informacije su dostupne na službenoj web stranici 3. hrvatskoga gerontološkog i gerijatrijskog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem:

[www.gerontology2016.com](http://www.gerontology2016.com)  
[www.stampar.hr/gerontologija](http://www.stampar.hr/gerontologija)